



**PENGARUH PEMBERIAN HEPARIN INTRAVENA SEBAGAI
PROFILAKSIS *DEEP VEIN THROMBOSIS* TERHADAP
KADAR FIBRINOGEN**

**JURNAL
MEDIA MEDIKA MUDA**

**Diajukan sebagai persyaratan dalam menempuh Program Pendidikan
Sarjana Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro**

**ANUGRAH DANANG IFNU RIZAL
G2A008028**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
2012**

JURNAL MEDIA MEDIKA MUDA

**PENGARUH PEMBERIAN HEPARIN INTRAVENA SEBAGAI
PROFILAKSIS *DEEP VEIN TROMBOSIS* TERHADAP KADAR
FIBRINOGEN**

Disusun oleh:

**ANUGRAH DANANG IFNU RIZAL
G2A008028**

Telah disetujui

Semarang, Juli 2012

Pembimbing

DR. dr. Moh Sofyan Harahap SpAnKNA
NIP 196409061995091001

Ketua Penguji

Penguji

Dr. dr. Winarto, DMM, Sp.MK, Sp.M(K)
NIP 194906171978021001

dr. Heru Dwi Jatmiko SpAn-KAKV, KAP
NIP 196207181989111002

ABSTRAK

Latar Belakang: *Deep vein thrombosis (DVT)* merupakan kondisi dimana trombus terbentuk pada vena dalam terutama di tungkai bawah dan inguinal. Bekuan darah dapat menghambat darah dari tungkai bawah kembali ke jantung. Trombosis di Amerika Serikat merupakan penyebab kematian terbanyak. *Deep vein thrombosis (DVT)* merupakan keadaan darurat yang harus secepat mungkin didiagnosis dan terapi. Pencegahan *deep vein thrombosis (DVT)* dapat dilakukan dengan cara pemberian antikoagulan, salah satunya dengan menggunakan heparin yang diberikan melalui jalur intravena.

Tujuan: Mengetahui pengaruh pemberian heparin secara intravena sebagai profilaksis *deep vein thrombosis (DVT)* dinilai dari kadar fibrinogen.

Metode: Penelitian ini dilakukan pada 10 penderita yang dirawat di ICU. Pengambilan sampel darah diambil sebelum dan sesudah obat heparin di masukan yaitu 1 jam setelah obat di berikan, disimpan dalam botol EDTA. Sampel segera di kirim ke laboratorium untuk dilakukan pemeriksaan. Sampel dilakukan uji normalitas distribusi kadar fibrinogen darah dengan menggunakan Shapiro-Wilk test. Apabila $p > 0,05$ maka distribusinya disebut normal. Analisis analitik akan dilakukan untuk menguji perbedaan kelompok dengan *pre and post test one group design*. Signifikan bila $p < 0,05$.

Hasil: Analisis dengan *paired t test* antara kadar fibrinogen sebelum dan sesudah pemberian heparin intravena menunjukkan adanya perbedaan yang tidak bermakna dengan nilai $p=0,237$.

Kesimpulan: terjadi penurunan kadar fibrinogen tidak bermakna setelah pemberian heparin intravena.

Kata kunci: Heparin intravena, *deep vein thrombosis*, kadar fibrinogen

ABSTRACT

Background: Deep vein thrombosis (DVT) is a condition when thrombus formed on deep venous mainly in the lower leg and inguinal. Blood clots can block blood from the lower limb to back to the heart. Thrombosis in the United States is the leading cause of death. Deep vein thrombosis (DVT) is an emergency state that must be quickly diagnosed and therapy. Prevention of deep vein thrombosis (DVT) can be done by giving anticoagulant; one of them by using heparin which is given through an intravenous line.

Purpose: Knowing the effect of giving heparin intravenously as a prophylaxis of deep vein thrombosis (DVT) which is assessed by the levels of fibrinogen.

Methods: This study was performed on 10 patients who were treated in the ICU. Blood samples taken before and after heparin administration, namely 1 hour after medication is given, and then stored in EDTA bottle. Samples were sent immediately to the laboratory for examination. Samples tested for distribution normality of blood fibrinogen levels by using the Shapiro-Wilk test, if $p > 0.05$ then the distribution is called normal. The analytical analysis will be conducted to examine group differences by using pre and posttest one group design, significant when $p < 0.05$.

Results: Analysis by paired t test between fibrinogen levels before and after administration of intravenous heparin showed no significant difference with p value = 0.237.

Conclusion: there is no significant decrease in fibrinogen levels after administration of intravenous heparin.

Key words: Intravenous heparin, deep vein thrombosis, fibrinogen levels

PENDAHULUAN

Deep vein thrombosis (DVT) merupakan kondisi dimana thrombus terbentuk pada vena dalam terutama di tungkai bawah dan inguinal. Bekuan darah dapat menghambat darah dari tungkai bawah kembali ke jantung.¹ Salah satu faktor resiko dari trombosis adalah karena imobilisasi yang lama.²

Trombosis di Amerika Serikat merupakan penyebab kematian terbanyak. Sekitar 80-90% thrombosis dapat diketahui penyebabnya.^{3,4} Angka kejadian *deep vein thrombosis (DVT)* di Amerika Serikat lebih dari 1 per 1000 dan terdapat 200.000 kasus baru tiap tahun. Dari total angka kejadian thrombosis vena dalam, sekitar 60% didapat emboli paru dengan resiko kematian sekitar 30% dalam 30 hari.^{5,6}

Deep vein thrombosis (DVT) merupakan keadaan darurat yang harus secepat mungkin didiagnosis dan terapi. Hal ini karena sering menyebabkan terlepasnya thrombus ke paru dan jantung yang berujung kematian.^{5,6}

Pencegahan *deep vein thrombosis (DVT)* dapat dilakukan dengan cara pemberian antikoagulan, salah satunya dengan menggunakan heparin yang diberikan melalui jalur intravena. Heparin bekerja secara tidak langsung pada berbagai bagian sistem pembekuan darah intrinsik dan ekstrinsik dengan mempotensiasi aktivitas antithrombin III dan menghambat faktor IX, X, XI, XII.⁷

Heparin juga dapat memacu pembentukan kompleks antitrombin III-trombin yang dapat mencegah konversi fibrinogen menjadi fibrin. Sehingga mempengaruhi kadar fibrinogen dalam darah.⁷ Untuk mengetahui efek profilaksis

heparin dalam mencegah *deep vein thrombosis (DVT)* salah satunya dapat dilakukan dengan menilai kadar fibrinogen plasma.⁸

Goldhaber SZ, 2008. Sebuah percobaan acak yang besar pada pasien dengan DVT akut menunjukkan bahwa pengelolaan subkutan *Low molecular weight heparin* (LMWH) setidaknya sama efektif dan aman sebagaimana infus *unfractionated heparin* (UFH) intravena kontinu. Sebuah meta analisis dari uji acak membandingkan 3.674 pasien dengan DVT akut menerima LMWH dibanding UFH menunjukkan bahwa LMWH mengurangi tingkat kematian lebih dari 3 sampai 6 bulan masa tindak lanjut sebesar 29%. Komplikasi perdarahan berkurang 43%. Biaya LMWH sangat efektif dibandingkan dengan UFH untuk manajemen DVT.

Kadar fibrinogen erat kaitannya dengan viskositas dan kecepatan aliran darah. Bila kadar fibrinogen meningkat maka akan meningkatkan kekentalan darah dan kecepatan alirannya akan menurun. Peningkatan kadar fibrinogen 1 g/L dapat meningkatkan resiko infark sebanyak 45%.⁹

Berdasarkan uraian diatas, dijelaskan bahwa ada pengaruh pemberian heparin intravena sebagai profilaksis DVT dan kadar fibrinogen. Peneliti tertarik dengan penelitian ini karena angka kejadian DVT sendiri masih cukup tinggi. Dan ingin mengetahui efektifitas penggunaan heparin intravena yang digunakan sebagai profilaksis DVT dinilai dari kadar fibrinogen.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian dengan desain eksperimental. Bentuk rancangan penelitian yang digunakan adalah *pre test* dan *post test one group design*. Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Desember 2011 sampai dengan Januari 2012. Populasi penelitian ini adalah pasien ICU RSUP Dr. Kariadi Semarang yang beresiko DVT dan mendapatkan terapi Heparin intravena sebagai profilaksis DVT dengan umur >14 tahun, tidak memiliki riwayat DVT, tidak mengkonsumsi obat antikoagulan, tidak sedang hamil, tidak obesitas dan tidak memiliki penyakit keganasan.

Berdasarkan perhitungan didapatkan jumlah subyek dalam penelitian ini sebanyak 10 sampel, pemilihan subyek dilakukan dengan cara *consecutive sampling*. Subyek penelitian sebelumnya diberi penjelasan tentang prosedur yang akan dilakukan pada penelitian ini, dimana nantinya subjek akan mendapat terapi heparin intravena dengan menggunakan mesin *syringe pump*. Pengambilan dan pemeriksaan sampel darah untuk melihat kadar fibrinogen dilakukan pada 1 jam sebelum dan sesudah pemberian heparin intravena.

Data yang terkumpul diedit, dikoding, dan di *entry* ke dalam file komputer serta dilakukan *cleaning* data. Dilakukan uji normalitas kadar fibrinogen sebelum dan sesudah pemberian heparin intravena dengan menggunakan uji *saphiro wilk* karena jumlah sampel 10 pasien ($n < 50$). Setelah didapatkan distribusi data penelitian yang normal ($p > 0,05$), dilanjutkan dengan melakukan uji *pair t-test*. Hasil statistik disajikan dalam bentuk tabel dan penghitungan statistika menggunakan program statistik.

HASIL PENELITIAN

Telah dilakukan penelitian tentang pengaruh pemberian heparin intravena sebagai profilaksis *Deep Vein Thrombosis* terhadap kadar fibrinogen pada 10 sampel pasien yang dirawat di ICU setelah memenuhi kriteria penelitian tertentu. Uji statistik disini untuk membandingkan kadar fibrinogen sebelum dan sesudah pemberian heparin intravena.

Tabel 1. Karakteristik usia subyek pada kelompok

Umur (Tahun)	Frekuensi	%
20-29	3	30%
30-39	0	0%
40-49	2	20%
50-59	3	30%
60-69	1	10%
≥70	1	10%
Total	10	100%

Tabel 2. Karakteristik Jenis kelamin subyek pada kelompok

Jenis Kelamin	Frekuensi	%
Laki-laki	3	30%
Perempuan	7	70%
Total	10	100%

Dari penelitian ini didapatkan karakteristik umum subyek penelitian berupa karakteristik usia dan jenis kelamin. Untuk karakteristik usia dari 10 sampel didapatkan data usia 20-29 tahun sebanyak 3 orang atau sekitar 30%, usia 40-49 tahun sebanyak 2 orang atau sekitar 20%, usia 50-59 tahun sebanyak 3 orang atau sekitar 30%, usia 60-69 tahun sebanyak 1 orang atau sekitar 10%, dan usia ≥ 70 tahun sebanyak 1 orang atau sekitar 10%.

Pada karakteristik jenis kelamin dari 10 sampel didapatkan sampel yang berjenis kelamin laki-laki sebanyak 3 orang atau sebanyak 30% dan perempuan didapatkan 7 orang atau sekitar 70%.

Tabel 3. Hasil uji normalitas data

	Uji Shapiro-Wilk	
	p	
	Sebelum	Sesudah
Fibrinogen	0,190	0,155

Tabel 4. Hasil uji t berpasangan

	N	Rerata \pm s.b.	p
Fibrinogen sebelum pemberian heparin intravena	10	462,86 \pm 181,09	0,237
Fibrinogen sesudah pemberian heparin intravena	10	346,84 \pm 211,97	

Paired t Test, signifikan $p < 0,05$

Pada tabel 3 penelitian ini, karena jumlah sampel ≤ 50 maka tes normalitas data dianjurkan untuk memakai hasil uji Shapiro-Wilk. Dengan melihat hasil tes normalitas Shapiro-Wilk, diperoleh hasil nilai kemaknaan untuk kedua kelompok data adalah $>0,05$. Dengan demikian, dapat diambil kesimpulan bahwa distribusi kedua kelompok data adalah normal. Karena distribusi data normal maka dilakukan uji statistik dengan menggunakan *paired t test*. Pada tabel 4 setelah dilakukan uji statistik *paired t test* pada fibrinogen sebelum dengan fibrinogen sesudah perlakuan didapatkan hasil yang berbeda tidak bermakna $p=0,237$ ($p>0,05$).

PEMBAHASAN

Trombosis vena biasanya dimulai di vena betis yang kemudian meluas sampai vena proksimal. Trombus biasanya dibentuk pada daerah aliran darah yang lambat atau yang terganggu. Sering dimulai sebagai deposit kecil pada sinus vena besar di betis pada puncak kantong vena baik di vena dalam betis maupun di paha atau pada vena yang langsung trauma. Bekuan darah dapat menghambat darah dari tungkai bawah ke jantung, yang fatal jika sumbatan terjadi di pembuluh darah paru atau jantung.^{2,10} Thrombosis vena merupakan keadaan darurat yang harus secepat mungkin didiagnosis dan terapi.⁵ Pencegahan thrombosis vena dapat dilakukan dengan cara pemberian antikoagulan, salah satunya dengan menggunakan heparin yang diberikan melalui jalur intravena.⁷

Menurut Morgan MA. Terapi inisial menunjukkan bahwa 50% kasus DVT mulai terbentuk pada saat operasi dan 25% terjadi dalam kurun waktu 72 jam setelah operasi. Oleh karena itu, penting untuk memulai profilaksis sebelum

dilakukan induksi anestesi pada pasien risiko menengah sampai risiko tinggi. Pemberian UFH dapat diberikan sebelum operasi pada pasien risiko tinggi. Adanya peningkatan risiko perdarahan selama operasi tidak banyak dibuktikan pada beberapa penelitian yang telah dilakukan. Pada pemberian heparin terhadap pasien dengan risiko terhadap terjadinya trombotik vena dalam, pada pemeriksaan laboratorium akan didapatkan pemanjangan waktu pembekuan darah.¹¹

Penelitian ini didapatkan hasil fibrinogen sebelum dan sesudah perlakuan berbeda tidak bermakna $p=0,237$ ($p>0,05$). Heparin dapat meningkatkan efek antitrombin III dan menginaktivasi thrombin dan faktor-faktor IX, X, XI, XII. Kompleks antitrombin III-heparin akan menginaktivasi faktor IXa, Xa, XIa, XIIa, sehingga apabila faktor-faktor pembekuan diatas diinaktivasi akan mencegah aktivasi fibrinogen menjadi fibrin aktif yang berfungsi untuk pembekuan. Karena proses aktivasi fibrinogen menjadi fibrin dihambat maka produksi fibrinogen sendiri akan menurun yang mengakibatkan kadar didalam plasma darah akan berkurang juga.¹² Kadar fibrinogen yang rendah dapat mengakibatkan terjadinya perdarahan, sedangkan bila kadar fibrinogen tinggi akan berpengaruh terhadap fungsi aliran darah. Fibrinogen sebagai salah satu unsur plasma darah sangatlah berpengaruh baik terhadap viskositas darah maupun terhadap pembuluh darah. Peningkatan fibrinogen plasma darah dapat menimbulkan peningkatan viskositas plasma dan kerusakan tunika intima pembuluh darah yang merupakan salah satu faktor terjadinya trombotik.¹³

Penelitian yang dilakukan oleh Alexander G.G Turpie et al, didapatkan tidak terdapat perbedaan bermakna pada penelitian sebelum dan sesudah pemberian heparin intravena $p=0,09$ hal ini sesuai dengan penelitian ini.

Menurut penelitian Fareed et al, terdapat penurunan kadar fibrinogen bermakna sebelum dan sesudah pemberian heparin intravena $p=0,049$ dengan komplikasi resiko perdarahan tidak bermakna $p=0,16$. Hasil ini sesuai dengan dengan penelitian ini dimana didapatkan terjadi penurunan kadar fibrinogen sebelum dan sesudah perlakuan tetapi secara uji statistik diperoleh hasil yang berbeda, pada penelitian Fareed et al diperoleh terdapat perbedaan bermakna $p=0,049$ sedangkan pada penelitian ini terdapat berbeda tidak bermakna $p=0,237$. Hal ini disebabkan perbedaan sampel yang digunakan dimana pada penelitian fareed et al digunakan sampel pasien yang dirawat di rumah sakit sedangkan pada penelitian ini digunakan sampel pada pasien yang dirawat di ICU.

Pada penelitian ini masih ada kekurangannya yaitu belum dilakukan pengukuran kadar fibrinogen secara berulang sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengukur kadar fibrinogen secara berulang.

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa pemberian heparin intravena mengakibatkan penurunan kadar fibrinogen secara tidak bermakna.

SARAN

Penggunaan heparin intravena pada pasien-pasien sakit kritis dapat sebagai alternative terapi untuk menurunkan angka kejadian risiko *deep vein thrombosis*.

Namun masih diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai pemberian heparin intravena dengan pengukuran fibrinogen berulang karena heparin memiliki efek kerja sampai \pm 2-3 jam.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada : Dr. dr. Moh. Sofyan Harahap Sp.An KNA sebagai dosen pembimbing yang telah mendampingi dan mengarahkan dalam pelaksanaan penelitian ini, dr. Heru Dwi Jatmiko Sp.An KAKV-KAP sebagai penguji artikel KTI, Dr. dr. Winarto DMM, Sp.MK, Sp.M(K) sebagai ketua penguji artikel KTI, seluruh pasien yang turut serta dalam penelitian ini dan semua pihak yang telah membantu dalam penelitian ini yang tidak bisa disebutkan satu persatu.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ismail . Trombosis Vena Dalam. Journal of the Indonesian Orthopaedic Ass. June 2000; 26 (I) : 23-38.
2. Karmel TL. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid II. Edisi IV. Jakarta : Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK UI; 2006: 767-768
3. Brick RL, Kaplan H. Syndrome of thrombosis and hypercoagulability. Medical clinics of North America 1998 May; 3: 408-447
4. Hirsch J, Hoak J. Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism circulation. 1996; 93: 2212-45
5. Andrews KL, Gamble GL, et al. Vascular Diseases. In: Delisa JA, editor. Physical Medicine & Rehabilitation Principles and Practice, 4th Edition. Phyladelphia: LippincottWilliams & Wilkins; 2005. p. 787-806.
6. Kesteven P. Epidemiology of Venous Tr ombosis. In: Labropoulos N, Stansby G, editors. Venous and Lymphatic Diseases. New York, NY 1001: Taylor & Francis Group; 2006. p. 143-51.
7. Kamil H, Ihsan, dkk. Data Obat di Indonesia. Edisi 10. Jakarta: Grafidian Medipress; 2002: 959-960
8. Sacher A. Ronald, McPherson A. Richard. Tinjauan Klinis Hasil Pemeriksaan Laboratorium. Edisi 11. Jakarta: EGC; 2002
9. Japardi I. Panduan praktis pencegahan dan pengobatan stroke. Jakarta: Buana ilmu populer; 2000

10. Levitan N, Dowlati A, Remick SC, Tahsildar HI, Sivinski LD, Beyth R, et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)* 1999 (Sep);78(5):285–91.
11. Morgan MA, Iyengar TD, Napiorkowski BE, Rubin SC, Mikuta JJ. The clinical course of deep vein thrombosis in patients with gynecologic cancer. *Gynecol Oncol* 2002 (Jan);84(1):67–71.
12. Hoffbrand AV, Petit JE. Trombosit, pembekuan darah dan hemostasis. Dalam : Hoffbrand AV, Petit JF eds. *Essential Haematology*. Terjemahan : Darmawan I. Ed 2. Jakarta. Penerbit buku kedokteran EGC, 2005 :221-224.
13. Fareed J, Adiguzel C, Thethi I. Differentiation of parenteral anticoagulants in the prevention and treatment of venous thromboembolism. *Thrombosis journal*. 2011 [cited 2011 Nov 28]. Available from: <http://www.thrombosisjournal.com>